



Lääkeinformaatiota Lääkelaitokselta

Läkemedelsinformation från
Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National
Agency for Medicines, Finland

3 | 2006



TABU 3.2006

14. vuosikerta
14 årgången
14th Annual volume

På svenska		
Ledare	35	Strategin styr verksamheten Hannes Wahlroos
Om biverkningar	36	Renin-angiotensinsystemets hämmare, antiinflammatoriska analgetika och njurarna Antero Helanterä
	37	Spelbegär av Parkinsonläkemedel? Tapani Vuola
Om läkemedelsanvändning	38	Astma och andra obstruktiva lungsjukdomar – läkemedelsanvändningen i Finland år 2004 Terhi Helmiö
	41	Naturmedel i rätt och tryggt bruk Tiina Kostiainen
Om medicintekniska produkter	44	Dentala legeringar och allergi Robin Lindén
Om läkemedel för djur	47	Utvärdering av veterinärmedicinska läkemedelsmiljörisker Virpi Virtanen
	49	Webblankett för anmälan om biverkning av läkemedel för djur
	49	Evira svarar i fortsättningen på frågor om läkemedelsbehandling av djur
In English		
Editorial	50	Operations steered by strategy Hannes Wahlroos
ADR News	51	Interactions of inhaled glucocorticoids – CYP3A4 inhibitors increase the risk of systemic adverse effects Pertti J. Neuvonen
	53	Renin-angiotensin system inhibitors, antiinflammatory analgesics and the kidneys Antero Helanterä
	54	Compulsive gambling due to antiparkinsonian agents? Tapani Vuola
Drug use	55	Astma and other obstructive pulmonary diseases – drug consumption in Finland 2004 Terhi Helmiö
	58	Correct and safe use of natural products Tiina Kostiainen

Strategin styr verksamheten

Läkemedelsverkets strategi för åren 2006–2012 har nyligen publicerats på verkets webbplats (www.laakelaitos.fi) och postats till representanter för intressentgrupperna i Finland och inom EU:s samarbetsnätverk.

Det ligger i tiden att lägga upp strategier. Flera verk inom social- och hälsovårdens centralförvaltning – såsom STAKES, Folkhälsoinstitutet och Arbetshälsoinstitutet – har nyligen publicerat nya strategier.

Fenomenet är internationellt, åtminstone inom läkemedelsbranschen. Europeiska läkemedelsverket (EMA) beslutade i december 2004 om sin egen vägkarta som sträcker sig till 2010. En strategi för de Europeiska läkemedelsverkens nätverk har också varit under beredning, liksom egna strategier för flera nationella läkemedelsverk.

Läkemedelsverkets strategiarbete har redan tioåriga traditioner. Även om läkemedels- och utrustningstillsynen vilar stadigt på Finlands och EU:s lagstiftning har strategiarbetet behövts. Genom det har vi kunnat, och kan fortsättningsvis, definiera de strategiska positioner vi vill uppnå under de närmaste åren. Detta är viktigt för att vi behärskat skall kunna rikta in våra resurser på just de frågor vi framför allt vill påverka. Särskilt det europeiska samarbetet har under de senaste åren blivit så intimt och omfattande att målen för påverkan måste prioriteras i denna vår värld av begränsade resurser.

Till sin struktur följer Läkemedelsverkets strategi 2006–2012 de traditionella linjerna. Den omfattar verksam-

hetsidén, värdena, en definition av kunderna och en beskrivning av verksamhetsmiljön. Visionen och de strategiska målen styr vår framtida verksamhet.

Enligt vår strategiska vision vill vi år 2012 vara en tillförlitlig och effektiv tillsynsmyndighet och en respekterad expert. Läkemedelsverket har ett aktivt grepp i den läkemedelspolitiska debatten. I EU-verksamheten är Läkemedelsverket bland kunderna känt för sin kompetens. Inom sina prioriteringsområden, läkemedel för pediatrik användning och biologiska läkemedel, är Läkemedelsverket den mest eftertraktade samarbetspartnern. Läkemedelsverket vill också vara en inspirerande arbetsplats som satsar på personalens kunnande och kompetens.

Bland de strategiska målen vill jag lyfta fram betydelsen av läkemedelssäkerhet och en korrekt användning av läkemedel. Läkemedelsverket har för avsikt att skapa metoder för att utnyttja hälsovårdens kunskapsresurser i läkemedels-säkerhetsarbetet. Målet är att skapa beredskap för att snabbt inleda läkemedelsepidemiologiska undersökningar. Samtidigt är syftet att effektivisera övervakningen av apoteken och fästa särskild uppmärksamhet vid läkemedelsrådgivningens kvalitet och metoder.

Genom den nya strategin fortsätter Läkemedelsverket att utvecklas som en stark påverkare inom hälsovården i Finland, i syfte att slå vakt om läkemedels- och utrustningssäkerheten.

Antero Helanterä

ML, specialistläkare på invärtes sjukdomar och nefrologi

Päijät-Hämeen keskussairaala

Renin-angiotensinsystemets hämmare, antiinflammatoriska analgetika och njurarna

En äldre arteriosklerospatient söker sig till jourmottagningen efter några dagar av feber. Patienten konstateras vara dehydrerad, urin avsöndras inte och kreatininhalten i plasma är förhöjd. Det framkommer att patientens mediciner ingår inkluderar en hämmare av renin-angiotensinsystemet (hämmare av angiotensinkonverterande enzym eller angiotensin II receptor-antagonist, vars effekter på njurarna väsentligen är de samma). Trots kräkningar har patienten samvetsgrant tagit sitt läkemedel. Ofta krävs det specifika frågor innan patienten minns att han eller hon också har tagit ett antiinflammatoriskt analgetikum, eftersom patienten tror att det är en del av god vård vid feber.

Den ovan beskrivna situationen är inte särskilt ovanlig. Men varför slutade njurarna fungera?

Njureffekter av renin-angiotensinsystemets hämmare

Hämmare av renin-angiotensinsystemet är inte njurtoxiska, tvärtom utnyttjar man deras njurskyddande egenskaper i behandlingen av kroniska njursjukdomar. I vissa situationer kan emellertid inhibition av angiotensin II:s fysiologiska effekter förorsaka nedsatt njurfunktion.

Cirkulationen i glomerulus är speciell: efter det urinfiltrerande kapillärnätet fortsätter blodet i en artär, den efferenta arteriolen. Denna är den viktigaste påverkningspunkten för angiotensin II i njurarna. Tack vare autoregulationen hålls blodflödet och glomerulusfiltrationen i njurarna konstant, trots till och med stora variationer i det arteriella trycket. Detta regleras framförallt av resistansen i glomerulus afferenta arteriol, det vill säga tillförande arteriol. Denna reglering fungerar ännu något sämre vid ett arteriellt medeltryck på 70 mmHg. Då trycket sjunker ännu lägre börjar också den efferenta arteriolen angiotensinmedierade konstriktion bidra till att upprätthålla det kapillära perfusionsstrycket i glomerulus, förutsatt att

denna mekanism inte har störts genom mediciner. Förutom att störa denna lokala kompensationsmekanism förvärrar läkemedlet situationen genom att sänka det systemiska blodtrycket.

Utom på grund av sänkt systemiskt blodtryck kan perfusionsstrycket i njurarna också sjunka på grund av dålig cirkulation i njurarna som en följd av förträngning i njurartären, diffus arterioskleros i njurarna eller hjärtinsufficiens. Ofta verkar dessa faktorer tillsammans. Den diuretikabehandling dessa patienter ofta behöver förvärrar naturligtvis situationen ytterligare.

Njureffekter av antiinflammatoriska analgetika

Biverkningar på njurarna av antiinflammatoriska analgetika är akut interstitiell nefrit, kronisk analgetikaneuropati, vätskeRetention och förhöjt blodtryck. Här behandlas endast hemodynamiskt förmedlad akut njurinsufficiens.

I normala förhållanden är njurbiverkningar av antiinflammatoriska analgetika osannolika. Situationen förändras om upprätthållandet av njurarnas perfusionsstryck är beroende av effekten av vasodilaterande prostaglandiner. En sådan situation uppstår vid kronisk njurinsufficiens samt i friska njurar vid vätskeförlust eller då blodtrycket sjunker. Störningar i denna kompensationsmekanism på grund av behandling med antiinflammatoriska analgetika som hämmar prostaglandinsyntesen kan förorsaka till och med ischemisk tubulär nekros. COX-2-selektiva antiinflammatoriska medel är i detta avseende lika skadliga som traditionella antiinflammatoriska analgetika.

Interaktion

Såväl hämmare av renin-angiotensinsystemet som antiinflammatoriska analgetika kan ensamma provocera fram njurinsufficiens i de ovan beskrivna situationerna.

Det är förståeligt att faran är betydligt större om de interagerar. Deras verkningsmekanismer kompletterar i denna situation varandra på ett olyckligt sätt. Som en följd av hämning av vasodilaterande prostaglandiner utvidgas den afferenta arteriolen inte ändamålsenligt. Som en följd av hämning av angiotensin II kontraherar å sin sida inte den efferenta arteriolen heller som den skall. Därmed blir det kapillära perfusionsstrycket i glomerulus alltför lågt för att glomerulusfiltrationen skall fungera.

Som en tredje faktor som ytterligare förvärrar situationen finns ofta ett diuretikum. I en undersökning gjord i Australien analyserade man som tvärsnitt användningen av renin-angiotensinsystems-hämmare, diuretika och antiinflammatoriska analgetika samt kreatinin och uppskattad kreatininclearance bland 301 patienter på den invärtes medicinska avdelningen på ett undervisningssjukhus. Användning av två eller flera läkemedel var signifikant förknippad med njurinsufficiens, trots att man i en flerkatoranalys beaktade effekten av hjärtinsufficiens och andra sjukdomar med anknytning till användningen av dessa läkemedel.

Avslutningsvis

Läkemedel som hämmar angiotensin har på goda grunder etablerat sin position i behandlingen av hypertoni samt hjärt- och njursjukdomar. Många problem kunde undvikas om läkemedlen tillfälligt sattes ut i fall av vätskeförlust. Särskilt viktigt vore det att informera om faran med samtidig användning av antiinflammatoriska analgetika. Många patienter antar förståeligt nog att läkemedlen är ofarliga då man kan köpa dem utan recept.

Om problem har uppstått kan de i den inledande fasen ofta skötas med snabb koksaltinfusion.

Se källor på sidan 7

Spelbegär av Parkinsonläkemedel?

En man i sextioårsåldern led av Parkinsons sjukdom som hade diagnostiserats redan i början av 90-talet. Neurologiska symtom hade han haft redan i sin ungdom. Sjukdomen hölls länge under kontroll med levodopa/karbidopa + selegilin-behandling men i början av 2002 förvärrades symtomen varför läkemedelsbehandlingen ändrades och pramipexol sattes in, från slutet av våren på nivån 0,7 mg x 3. På grund av sjukdomssymtomen försökte man ytterligare höja denna dos men på grund av tvångsrörelser sänktes dosen till den ursprungliga nivån. Som övrig läkemedelsbehandling användes levodopa/benserazid 100/25 en fjärdedels tablett två gånger dagligen och en depottablett till natten samt selegilin 10 mg x 1. De motoriska symtomen hölls rätt väl under kontroll med dessa läkemedel men på hösten 2002 började patienten, som beskrev sig själv som sparsam och noggrann, spela penningsspel och lyckades på kort tid förlora sina ganska stora besparingar. Pramipexolet byttes ut mot ropinirol, varvid spelbegäret försvann.

I litteraturen nämns ett trettiotal fall, med början från 1900-talet, där patienten som nytt symtom har utvecklat ett tvångsmässigt spelbegär eller där ett tidigare symtom har förvärrats. Som prevalens vid långt utvecklad Parkinsons sjukdom har föreslagits hela 5 %. Siffran härrör från ett spanskt material: 12 patienter av 250 med Parkinsons sjukdom uppfyllde kriterierna enligt DSM-IV-sjukdomsklassificeringen.

Som prevalens i normalbefolkningen har 0,3–1,5 % föreslagits.

I allmänhet har spelbegär som symtom uppträtt i samband med att en dopaminerg/dopaminagonist har satts in eller har varit i bruk en tid, ibland har fördröjningen varit längre. Som läkemedel nämns ofta pramipexol eller ropinirol, men symtomet har beskrivits

också i samband med bl.a. bromokriptin. En algoritm som används för att sälla uppgifterna i biverkningsdatabasen AERS i Förenta Staterna hittar en signal om spelbegär för pramipexol, bromokriptin, kombinationen karbidopa/levodopa, ropinirol, levodopa allena och pergolid, men inte för en enda dopaminantagonist. Även detta stärker misstanken att dopamin och dopaminerga medlen som grupp kunde förorsaka en dylik biverkning.

I de flesta fallen har patienterna beskrivit att symtomet framträder under 'on'-fasen. Det har också föreslagits att symtomet kunde uppträda oberoende av läkemedlen eftersom det hos några patienter har inträtt under en stabil läkemedelsbehandling och en minskning av den dopaminerga behandlingen inte ledde till att symtomet upphörde. Detta är intressant men i viss mån motsägelsefullt; även om Parkinsons sjukdom kan vara förknippad med många olika neuropsykiatriska symtom som torde ha samband med problem med dopaminets och andra transmittorerers metaboli har spelbegär inte beskrivits i litteraturen förän nyligen. De psykiatriska symtomen på Parkinsons sjukdom tyder snarare på en relativ brist på dopamin än på ett överskott på dopamin i lustsystemet (depression, anhedoni, apati, ångest).

Uttryckligen som biverkningar av läkemedel har även hypersexualitet, hypomani och tvångssymtom beskrivits – av vilka de två sist nämnda har förknippats med spelbegär. Symtomet har emellertid beskrivits utan klar mani eller hypomani.

Cirka 15–30 % av patienterna med Parkinsons sjukdom utvecklar demens. Personlighetsförändringar och psykoser förekommer också, så många former av märkligt beteende är visserligen möjliga. För att ytterligare komplicera frågan har spelbegär vid Parkinsons sjukdom förknippats med patienternas

alkoholmissbruk, beroende av (Parkinson)läkemedel, sjuklig svartsjuka eller depression och ångest. Det har vidare hävdats att tvångsmässigt spelbegär kunde vara ett försök att kompensera för det hypodopaminerga tillståndet i hjärnans belöningssystem: spelandet skulle alltså vara yttre "egenvård" av en brist i ett inre system.

Spelbegär nämns i produktresumén för pramipexol och därför föranleder detta specifika fall inga ytterligare åtgärder från myndigheternas sida. Den primära behandlingen torde vara en minskning av läkemedelsdosen eller byte av läkemedel, men rådgivning och terapi har också föreslagits. Information för patientens anhöriga är säkert på sin plats. På basis av en fallbeskrivning har symtomet också behandlats framgångsrikt – men inte utan biverkningar – med risperidon, som är en effektiv dopaminantagonist.

Se källor på sidan 13

Terhi Helmiö

Äldre forskare, TkD

Planering av läkemedelsförsörjningen

Läkemedelsverket

Astma och andra obstruktiva lungsjukdomar – läkemedelsanvändningen i Finland år 2004

Ungefär 5–6 % av finländarna lider av astma (1, 2). Under de senaste tjugo åren har sjukdomen stadigt blivit vanligare (3). Cirka 400 000 finländare antas lida av kronisk obstruktiv lungsjukdom (4). År 2004 hade 212 117 personer rätt till specialersättning för läkemedel mot kronisk bronkialastma och kroniska, obstruktiva lungsjukdomar som nära påminner om denna. 167 904 personer fick ersättning för de vanligaste läkemedlen mot dessa sjukdomar (5).

Till gruppen kronisk bronkialastma och kroniska, obstruktiva lungsjukdomar som nära påminner om denna hör enligt FPA:s klassificering astma, kronisk obstruktiv bronkit och/eller lungemfysem, cystisk lungfibros, kronisk icke-definierad luftvägsobstruktion i dess svårare former och bronkopulmonell dysplasi hos barn.

Astma indelas enligt svårighetsgrad och terapibehov i fyra klasser: periodisk, lindrig, medelsvår och svår (6–8). En betydande del av astmafallen är lindriga och kräver inte daglig läkemedelsterapi. I astmabarometern år 2004 placerades cirka 48 % av användarna av astmaläkemedel i den lindrigaste klassen (9).

Enligt FPA:s villkor för specialersättning kan *bronkialastma anses svår och långvarig när regelbunden läkemedelsbehandling pågått i över ett halvt år. Då astma ibland kan förbättras med effektiv mediciner i ett tidigt skede skall läkemedelsbehovet då och då bedömas på nytt.* Lindrig eller periodisk astma uppfyller alltså inte nödvändigtvis villkoren för specialersättning, åtminstone inte permanent. Enligt GINAs klassificering kan emellertid också lindrig eller medelsvår astma vara långvarig (6).

Kronisk obstruktiv lungsjukdom kan på motsvarande sätt indelas i tre klasser enligt svårighetsgrad: lindrig (75 %), måttlig (som kräver läkarvård, 20 %) och svår (som årligen kräver sjuk-

husvård, 5 %) (4). För läkemedelsbehandling av kronisk obstruktiv lungsjukdom och andra obstruktiva lungsjukdomar kan man få rätt till specialersättning enligt samma principer som för läkemedelsbehandling av astma.

Behandlingsrekommendationer för astma

Enligt flertalet inhemska och utländska vårdrekommendationer är det viktigaste förstahandsläkemedlet mot astma inhalede glukokortikoider, nedan kort steroider eller kortikosteroider (3, 8–12). Kortikosteroider anses hämma inflammationer effektivare än de nya läkemedlen som utvecklats specifikt för astma, såsom leukotrien receptor antagonister, teofyllin eller kromoner (bl.a. 12–14). Hos vissa patienter kan steroider vid lindrig astma ersättas med en leukotrien receptor antagonist eller ett annat inflammationshämmande läkemedel (15).

Vid sidan av inhalationssteroider rekommenderas en kortverkande beta-2-agonist tagen vid behov (10). Behovet av att använda detta läkemedel kan i viss mån ses som en indikator på den inflammationshämmande läkemedelsbehandlingens otillräcklighet (8). För fortlöpande, medelsvåra eller svåra symtom samt under försämringsperioder rekommenderas vid sidan av kortikosteroider en långverkande beta-2-agonist samt teofyllin, en leukotrien receptor antagonist eller oralt prednisolon (3, 10). Vissa studier har talat för en kombinationsbehandling med kortikosteroider och en långverkande beta-2-agonist (bl.a. 16). I vissa undersökningar har en långverkan- de beta-2-agonist konstaterats vara en effektivare tilläggsbehandling än en antileukotrien, då kortikosteroidbehandlingens ensam inte räcker (17).

FDA har rekommenderat att lång-

verkande beta-2-agonister borde användas endast för patienter hos vilka man inte har uppnått önskat terapisvar med andra astmahämmande läkemedel, såsom med små eller medelstora doser kortikosteroid (18). Trots att användningen av långverkande beta-2-agonister har kritiserats på grund av behandlingens höga pris kan kostnadseffektiviteten i vissa fall vara god. Enligt vissa undersökningar kan man anse formoterolbehandling kostnadseffektivare än salmeterolbehandling (19, 20).

År 2000 efterlevdes de nationella vårdrekommendationerna rätt väl i Finland, åtminstone i ljuset av vårdens kontinuitet och den utbredda användningen av kortikosteroider (21). Vuxna astmapatienter använde emellertid flera läkemedel, i genomsnitt totalt 4,5 receptläkemedel av vilka cirka 2,4 var astmaläkemedel (22). År 2004 var människans genomsnittliga årliga läkemedelskostnader för astma 516 euro och kvinnornas 529 euro (5).

Undersökningens mål och metoder

Målet med undersökningen var att utreda vilka receptbelagda läkemedel som används vid behandlingen av kronisk bronkialastma och kroniska, obstruktiva lungsjukdomar som nära påminner om denna (FPA nummer 203) samt hur läkemedelsanvändningen och -kostnaderna fördelades i Finland enligt inkomstnivå, utbildningsnivå, ålder, kön, modersmål, sysselsättning och region år 2004. Läkemedelsbehandlingarna granskades också utgående från vårdrekommendationerna, som gällde år 2004 (3, 10, 23) fast i mars 2006 publicerades en ny Gängse vårdrekommendation (7).

Undersökningen genomfördes som registerundersökning med material från

FPA och Statistikcentralen. Med kombinationspreparat avses i denna artikel preparat som innehåller inhalationssteroider och en långverkande beta-2-agonist eller inhalerat antikolinergikum och en kortverkande beta-2-agonist (ATC-klass R03AK).

Läkemedelsanvändning

Materialet består av uppgifter om 92 100 personer, det vill säga 55 % av dem som år 2004 fick specialersättning för sina astmaläkemedel. På basis av materialet verkar prevalensen av astma och andra obstruktiva lungsjukdomar vara något högre bland kvinnor (58 %), äldre, finskspråkiga och personer bosatta i små kommuner, än bland män, yngre, personer med annat modersmål och bosatta i större kommuner.

Personerna i materialet använde under år 2004 i genomsnitt 2,3 läkemedel, vilket i hög grad motsvarar tidigare framlagda forskningsresultat (21). Knappt 20 000 personer (20 % av materialet) använde inhalationssteroider tillsammans med en kortverkande beta-2-agonist. Detta var också den vanligaste läkemedelsbehandlingen i alla åldersgrupper. Vidare användes bara inhalationssteroider, bara ett kombinationspreparat eller kombinationspreparat tillsammans med en kortverkande beta-2-agonist vardera av cirka 10 000 personer (ca 10 % av materialet). Även i fråga om dessa är fördelningen mellan åldersgrupper ganska jämn. Inte heller mellan kön eller språkgrupper hittades några skillnader i vårdpraxis.

Majoriteten av läkemedelsbehandlingarna svarade väl mot vårdrekommendationerna (3, 10). Den femte vanligaste läkemedelsbehandlingen var emellertid bara en kort- eller långverkande beta-2-agonist utan något inflammationshämmande läkemedel under hela året. På detta sätt behandlades cirka 4 000 patienter (4 %). Behandlingen motsvarade inte rekommendationerna, med eventuellt undantag för behandling av periodisk eller lindrig astma, där patienten sporadiskt och kurartat använder steroider, eller behandling av sporadiskt symtomatisk obstruktiv lungsjukdom. I dylika fall är rätt till specialersättning inte motiverad, eftersom patienter med medelsvår eller svår kronisk astma enligt vårdrekommendationen kontinuerligt borde

använda inhalationssteroider. Likaså borde man mot kontinuerligt symtomatisk obstruktiv lungsjukdom använda kontinuerlig antikolinergikabehandling eller motsvarande (23). Dessa 4 000 personer hade emellertid i genomsnitt haft rätt till specialersättning för astma cirka 5–6 år längre än de personer som använde de fyra vanligaste läkemedelsbehandlingarna.

Vanligast bland de inflammationshämmande läkemedelsbehandlingarna var bara inhalationssteroider (38 % av personerna i materialet), bara ett kombinationspreparat (21 %), inhalationssteroider tillsammans med ett kombinationspreparat (6 %) och orala steroider tillsammans med ett kombinationspreparat (5 %). Nästan 5 000 personer (5 % av materialet) använde inte steroider, leukotrien receptor antagonist eller teofyllin. Inhalationssteroider användes under året av totalt cirka 54 000 personer, av vilka 26 % använde beklometason, 36 % budesonid och 34 % flutikason. Drygt 3 % använde flera av dessa, vilket kan förklaras av att läkemedelsbehandlingen hade bytts under året.

Av de lufttrörsvidgande läkemedelsbehandlingarna var de vanligaste en kortverkande beta-2-agonist allena (30 % av materialet), en kortverkande beta-2-agonist tillsammans med kombinationspreparat med salmeterol (14 %) och endast kombinationspreparat med salmeterol (9 %). Cirka 15 000 personer (16 % av materialet) använde ingen beta-2-agonist och inget kombinationspreparat.

Läkemedelskostnader

Personernas årliga kostnader för astmaläkemedel var i genomsnitt 533 euro (männens 529 euro, medianen 368 euro, kvinnorna 536 euro, medianen 374 euro, ingen statistiskt signifikant skillnad). Dyrast var läkemedelsbehandlingen för de patienter som använde kombinationspreparat och/eller långverkande beta-2-agonister.

Astmaläkemedelskostnaderna var betydligt lägre (medelvärde 386 euro) för dem som använde inhalationssteroider än för dem som använde endast perorala steroider (890 euro) eller både inhalationssteroider och orala steroider (823 euro). Detta torde bero på att endast inhalationssteroider är den vanli-

gaste terapiformen för de lindrigare formerna av sjukdomen, och att det i dessa fall inte behövs lika mycket läkemedel och inte lika ofta. Bland användarna av inhalationssteroider var de genomsnittliga årliga läkemedelskostnaderna för användare av beklometason cirka 350 euro, för användarna av budesonid 454 euro och för användarna av flutikason 522 euro. Användningen av leukotrien receptor antagonist och/eller teofyllin vid sidan av en kortikosteroid höjde läkemedelskostnaderna.

Granskat enligt ATC-klass hittades inga större skillnader i valet av läkemedel, sett i förhållande till huvudsyssel-sättning, utbildning eller inkomstnivå. Inte heller i fråga om hemortens storlek hittades betydelsefulla skillnader i läkemedelsbehandlingen.

Pensionärernas årliga astmaläkemedel (636 euro) var i genomsnitt dyrare medan barns (262 euro), studerandes (384 euro) och beväringars/civiltjänstgörare (297 euro) i genomsnitt var billigare än de yrkesverksamma (483 euro) och arbetslösa (510 euro) astmaläkemedel.

Användningen av långverkande beta-2-agonister och kombinationspreparat

Nästan 48 000 personer (52 % av materialet) använde salmeterol och/eller formoterol och/eller kombinationspreparat med dessa. Detta är klart mer än i Ikäheimo et al:s material från år 2000 (22), där långverkande beta-2-agonister eller kombinationspreparat med dessa användes av cirka 30 % av de undersökta astmapatienterna.

Salmeterol och/eller kombinationspreparat som innehåller salmeterol användes i materialet av nästan dubbelt så många personer som formoterol och/eller kombinationspreparat med formoterol. En dryg procent av personerna i materialet använde båda dessa långverkande beta-2-agonister. Ungefär hälften av dem som använde bara ett kombinationspreparat använde kombinationspreparat med salmeterol, och en tredjedel kombinationspreparat med formoterol. Resten använde antikolinerga kombinationspreparat med en kortverkande beta-2-agonist eller flera olika preparat under året.

Årliga astmaläkemedelskostnaderna var klart högre för dem som använde

salmeterol och/eller kombinationspreparat med salmeterol (836 euro) eller formoterol och/eller kombinationspreparat med formoterol (686 euro) eller båda (1 111 euro) än för personer som använde en kortverkande beta-2-agonist eller ett antikolinergt kombinationspreparat (277 euro) eller för dem som inte använde något dilaterande läkemedel (210 euro). Bland dem som använde salmeterol och/eller kombinationspreparat med salmeterol och som också använde kortverkande beta-2-agonister eller antikolinerga kombinationspreparat med sådana var kostnaderna i genomsnitt 932 euro, medan kostnaderna utan kortverkande beta-2-agonister var 680 euro. Motsvarande kostnader bland dem som använde formoterol och/eller kombinationspreparat med formoterol var 800 euro och 576 euro.

I hela landet användes kombinationspreparat med salmeterol (R03AK06) av 28 % av personerna i materialet och kombinationspreparat med formoterol (R03AK07) av 15 %. Granskat enligt region var användningen av kombinationspreparat med salmeterol klart vanligare i alla sjukvårdsdistrikt utom Ålands där 30 % av patienterna använde kombinationspreparat med formoterol och bara 1 % använde kombinationspreparat med salmeterol.

Salmeterol (R03AC12) användes i hela landet av ungefär lika många som använde formoterol (R03AC13, ca 3 %). Det fanns regionala skillnader i användningen av långverkande beta-2-agonister. Användningen av dem var ovanligast i Helsingfors och Nylands, Egentliga Finlands och Kanta-Häme sjukvårdsdistrikt (under 1 %) och vanligast i Länsi-Pohja och Lapplands sjukvårdsdistrikt (över 10 %) och Åland (över 25 %). I Länsi-Pohja användes salmeterol relativt mera och på Åland relativt mindre än formoterol.

Andelen personer som använde bara kortverkande beta-2-agonister (R03AC02–04) var högst i Ålands, Syd-Österbottens och Lapplands sjukvårdsdistrikt (över 35 % av personerna) och lägst i Päijät-Häme och Vasa sjukvårdsdistrikt (under 25 %).

Slutsatser

Behandlingen av astma motsvarar i huvudsak vårdrekommendationerna. Även om behandlingen av astma i regel förefaller förnuftig kan man observera såväl underbehandling som överbe-

handling. Man kan överväga om användningen av endast kortverkande beta-2-agonister utan inflammationshämmande läkemedel utgör ändamålsenlig behandling för personer som har långvarig astma och som därmed har rätt till specialersättning för läkemedlen. Samtidig användning av inhalationssteroider och kombinationspreparat med steroider torde vara omotiverad. Långverkande beta-2-agonister eller kombinationspreparat med sådana var i betydligt allmänna användning år 2004 än år 2000, och kombinationspreparat användes ibland till och med vid sidan av en separat inhalationssteroid eller långverkande beta-2-agonist. Med tanke på såväl behandlingens rationalitet som kostnaderna för samhället vore det önskvärt att användningen av långverkande beta-2-agonister och kombinationspreparat med dessa preciseras i kommande vårdrekommendationer (9, 18).

Personerna i materialet använde i genomsnitt 2,3 läkemedel som kostade 533 euro per år. De sammanlagda astmaläkemedelskostnaderna för alla 92 100 personer var cirka 49 miljoner euro, för vilket det betalades drygt 35 miljoner euro i läkemedelsersättningar (72 %). Högst var läkemedelskostnaderna för personer som använde långverkande beta-2-agonister och eller kombinationspreparat med sådana.

Läkemedelsbehandlingen av astma uppvisar inte betydelsefulla skillnader med avseende på ålder, kön, utbildnings- eller inkomstnivå, sysselsättning eller hemortens storlek. Däremot är de regionala skillnaderna stora i användningen av långverkande beta-2-agonister och kombinationspreparat med dessa.

Litteratur

- (1) Andningsförbundet Heli rf. Astma. Andningsförbundet Heli rf:s guide. <http://www.hengitysluotto.fi/svenska/terveysinfo/oppaat/Astma.pdf>
- (2) Allergi- och astmaförbundet. Astma. 16 s. http://www.allergia.com/index.phtml?menu_id=449&clang=1
- (3) Haahtela, T. (red.). Finlands Lungläkarförening ry., Barnläkarföreningen i Finland, 2000. Diagnostik och behandling av astma. Gängse vård-rekommendationen. Duodecim 2000;116:2568-2584.
- (4) SHM. Krooninen keuhkoputkitulehdus ja keuhkoastmautauti. Valtakunnallinen ehkäisy- ja hoito-ohjelma 1998–2007. SHM:s publikationer 1998:4.
- (5) Läkemedelsverket och FPA, 2005. Finlands läkemedelsstatistik 2004. Helsingfors.
- (6) GINA (Global Initiative for Asthma). Pocket guide for asthma management and prevention. A pocket guide for physicians and nurses. Updated 2005. <http://www.ginasthma.com/>
- (7) Haahtela, T. (ansv.). Arbetsgrupp tillsatt av Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, Finlands Lungläkarförening ry., Barnläkarföreningen i Finland ry och Finska föreningen för klinisk fysiologi r.f. Astma. Gängse vård-rekommendationen. Uppdaterad 2006.
- (8) Story R.E., Tripathi A. Asthma: principles of treatment. Allergy Asthma Proc. 2004 Jul-Aug;25(4 Suppl 1):S26-8.
- (9) Klaukka, T., Helin-Salmivaara, A., Huupponen, R., Idänpään-Heikkilä, J.E. (red.), 2005. Astmalääkityksen aloitus – hypätäkö monoterapian yli? Finlands Läkartidning 2005;6:1042.
- (10) Haahtela, T., Stenius-Aarniala, B. Astmalääkkeet. Hoidon periaatteet. Kapseli 31. Läkemedelsverket och FPA. 2002.
- (11) Kankaanranta, H., Moilanen, E. Astman hoidossa käytettävien lääkkeiden farmakologia. Finlands Läkartidning 2005;6:1045-1048.
- (12) Gupta, R., Jindal, D.P., Kumar, G. Corticosteroids: the mainstay in asthma therapy. Bioorg Med Chem 2004;12:6331-6342.
- (13) Chu, E.K., Drazen, J.M. Asthma. One hundred years of treatment. Centennial Review. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1202-8.
- (14) Abramowicz, M. (toim.). Drugs for Asthma. Treatment Guidelines from The Medical Letter. A Nonprofit Publication, The Medical Letter 2005;3(33):33-38.
- (15) Vasankari, T., Liippo, K., 2005. Lievän astman läkehoito. Finlands Läkartidning 2005;60:1043-1045.
- (16) Johnson, M. Interactions between Corticosteroids and beta-2-agonists in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proc Am Thorac Soc 2004;1:200-206.
- (17) Kankaanranta, H., Lahdensuo, A., Moilanen, E., Barnes, P.J. Add-on therapy options in asthma not adequately controlled by inhaled corticosteroids: a comprehensive review. Respir Res 2004;5.
- (18) FDA Public Health Advisory. Serevent Diskus (salmeterol xinafoate inhalation powder), Advair Diskus (fluticasone propionate & salmeterol inhalation powder), Foradil Aerolizer (formoterol fumarate inhalation powder). FDA Alert for Healthcare Professionals. <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/LABA.htm>
- (19) Jönsson, B., Berggren, F., Svensson, K., Byrne, P.O.M. An economic evaluation of combination treatment with budesonide and formoterol in patients with mild-to-moderate persistent asthma. Respir Med 2004;98:1146-1154.
- (20) Lindgren, B., Sears, M.R., Campbell, M., Villasante, C., Huang, S., Lindh, A., Petermann, W., Svensson, K., Berggren, F., Pauwels, R.A., on the behalf of the relief study investigators, 2005. Cost-effectiveness of formoterol and salbutamol as asthma reliever medication in Sweden and in Spain. Int J Clin Pract 2005;29:62-68.
- (21) Ikäheimo, P., Tuuponen, T., Hartikainen, S., Kiuttu, J., Klaukka, T. Achievements and shortcomings of Finnish Asthma Care. Scand J Public Health 2004;32:310-316.
- (22) Ikäheimo, P., Hartikainen, S., Tuuponen, T., Kiuttu, J., Klaukka, T. Aikuisastmaatikon lääkemäärä on suuri. Finlands Läkartidning 2005;60:3382-3384.
- (23) Kinnula, V., Tukiainen, P., Keistinen, T., Vilkkä, V. Keuhkoastmautauti. Gängse vård-rekommendationen. Uppdaterad 2004.

Tiina Kostainen
Överprovisor
Läkemedelsverket

Naturmedel i rätt och tryggt bruk

Då en näringsidkare introducerar ett preparat på marknaden i Finland ligger det på denna persons ansvar att reda ut under vilken lagstiftning det aktuella preparatet lyder och vilka krav lagen ställer på preparatet och marknadsföringen av det.

Det är inte alltid självklart vilken grupp ett preparat hör till då många preparat ligger på gränsen mellan läkemedel, kosmetika och livsmedel. I sådana fall ankommer det på näringsidkaren att utreda frågan, exempelvis genom att ansöka om att Läkemedelsverket klassificerar preparatet. Läkemedelsverket gör en utvärdering och fattar ett beslut om huruvida preparatet är att betrakta som läkemedel.

För läkemedel krävs ett försäljningstillstånd eller registrering enligt läkemedelslagen innan preparatet kan komma till försäljning. Föresättningar för att ett läkemedel ska få försäljningstillstånd är bl.a. att läkemedlet ska vara effektivt, och tryggt kunna användas för den godkända indikationen. Till läkemedelslagstiftningen hör också växtbaserade preparat som kräver försäljningstillstånd och traditionella växtbaserade preparat som kräver registrering och därutöver också homeopatiska preparat. Växtbaserade läkemedelspreparat som kräver försäljningstillstånd får säljas bara på apotek. Registrerade traditionella växtbaserade preparat och homeopatiska preparat kan säljas också på andra ställen än på apotek, exempelvis i livsmedelsaffärer (1).

Naturläkemedel (tidigare naturmedel) enligt den gamla lagstiftningen kommer att finnas på marknaden i några år till och kan säljas på andra ställen än på apotek.

Naturmedel och marknadsföringen av dem

Mängden naturmedel på den finländska marknaden ökar hela tiden. Det finns ingen lagstiftning som definierar en naturmedel men med termen avser konsumenten vanligen antingen växtbaserade läkemedel som lyder under läkemedelslagen eller kosttillskott under livsmedelslagen. Av alla de produkter som säljs i hälsokostaffärer och hälsoaffärer är bara en bråkdel registrerade läkemedel eller läkemedel med försäljningstillstånd.

Enligt läkemedelslagen får bara läkemedel som avses i läkemedelslagen marknadsföras som läkemedel (1). Även enligt livsmedelslagen är det förbjudet att om livsmedel framföra påståenden om egenskaper som har att göra med förebyggande, behandling och botande av sjukdomar (2, 3). Marknadsföringen av kosttillskott är trots detta mycket brokig och medicinska påståenden används allmänt, vilket bland annat kommer fram i resultaten av hälsopåståendeprojektet, publicerade i februari 2004 av Livsmedelsverket (4).

Läkemedelsverket övervakar inte saluföringen av livsmedel och inte heller marknadsföringen. Övervakningen av marknadsföring av växtbaserade läkemedel och av homeopatiska och antroposofiska preparat hör däremot liksom andra läkemedelspreparat till Läkemedelsverkets uppgifter.

Vad är ett läkemedel och varför?

Enligt läkemedelslagen har ett läkemedel medicinsk effekt eller medicinskt användningsändamål. Läkemedelslagens 3 § moment 3 har införts för att klargöra situationen i fråga om s.k. gränslinjeprodukter. Om ett preparat uppfyller villkoren i definitionen av ett läkemedel enligt läkemedelslagen men samtidigt kan passa in också under annan lagstiftning tillämpas trots detta läkemedelslagen i första hand (5). Klassificeringen som läkemedel är preparatspecifik och baserar sig enligt definitionen på läkemedel i läkemedelslagen på sammansättningen av preparatet och därutöver på dess användningssyfte.

Läkemedlets sammansättning och medicinska effekt

Det medicinskt verksamma ämnet har enligt läkemedelslagen antingen en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkningsmekanism på basis av vilken preparatet kan användas för att modifiera, korrigera eller återställa livsfunktioner. Läkemedelsverkets klassificering söks i regel för preparat som innehåller växtbaserade naturmedel som används inom folkmedicinen på något håll i världen och om vars effekter de tillgängliga uppgifterna är tillförlitliga i varierande grad. Ofta söks klassificering också för preparat som innehåller kända medicinalväxter som ginseng eller glukosamin, som nämns i

3 § Med läkemedel förstås ett preparat eller ämne vars ändamål är att vid invärtes eller utvärtes bruk bota, lindra eller förebygga sjukdomar eller sjukdomssymtom hos människor eller djur. Som läkemedel betraktas också ett sådant ämne eller en sådan kombination av ämnen för invärtes eller utvärtes bruk som kan användas för att genom farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner eller utvärtes hälsotillståndet eller sjukdomsorsaker hos människor eller djur.

I oklara fall, då en produkt med beaktande av alla dess egenskaper kan stämma överens med definitionen på läkemedel och definitionen på ett annat preparat någon annanstans i lagstiftningen eller i Europeiska unionens rättsakter, tillämpas på preparatet i första hand vad som föreskrivs om läkemedel.

6 § Läkemedelsverket har till uppgift att vid behov besluta om ett ämne eller ett preparat skall betraktas som läkemedel, traditionellt växtbaserat preparat eller homeopatiskt preparat.

läkemedelsförteckningen. Det finns sällan sådana kunskaper om de preparat som ska klassificeras, som kunde ge information om det aktuella preparatets farmakologiska effekter. Bedömningen av ett preparats farmakologiska egenskaper och effekt baserar sig i hög grad på tillgänglig kunskap om de ingående ämnena. Vid klassificeringen används i första hand sådan information som de som ansökt om klassificering har tillhandahållit, och därutöver vetenskaplig litteratur.

Läkemedelsförteckning

Läkemedelsverket upprätthåller en riktgivande läkemedelsförteckning. Förteckningen är inte fullständigt täckande, utan den uppdateras var tredje år i takt med att nya läkemedelspreparat tas i bruk och klassificeringsbeslut om ämnens läkemedelsegenskaper fattas. Om något ämne saknas i läkemedelsförteckningen kan ett preparat som innehåller ämnet trots detta klassificeras som läkemedel.

De ämnen och medicinalväxter som nämns i läkemedelsförteckningen har dokumenterade medicinska effekter och används eller har använts som läkemedel. Ett preparat som innehåller sådana medicinskt verksamma ämnen klassificeras med stor sannolikhet som läkemedel. I läkemedelsförteckningen ingår också sådana ämnen som kan tillsättas i livsmedel, exempelvis som aromämnen eller konserveringsmedel. Om ett preparat som säljs som livsmedel innehåller ämnen i förteckningen bör användningen av preparatet basera sig på annat än dess medicinska effekt (6).

Medicinskt användningsändamål?

Ett medicinskt användningsändamål innebär enligt läkemedelslagen före-

byggande, lindring eller botande av sjukdomar eller symtom på sådana. Medicinskt användningsändamål har också preparat som används för att modifiera livsfunktioner genom medicinska effekter. Preparatets namn, texten på förpackningen, utseendet och det anmälda användningsändamålet samt marknadsföringsmaterialet är faktorer som Läkemedelsverket beaktar vid bedömningen av huruvida preparatets användningsändamål är medicinskt.

I dessa internettider är det sannolikt att finländska konsumenter letar efter produkter och produktinfo också utanför Finlands gränser. Av denna orsak tar man vid bedömningen också hänsyn till marknadsföringen av preparatet i andra länder. Då man bedömer huruvida användningsändamålet är medicinskt är den bild konsumenten sannolikt bildar sig av preparatet väsentlig.

Läkemedel

Ett preparat klassificerat som läkemedel får inte finnas till försäljning i en livsmedelsaffär. Innan ett nytt läkemedelspreparat kommer ut i handeln bör man ansöka om antingen försäljningstillstånd eller registrering av preparatet. Då det gäller växtbaserade preparat utreds i samband med ansökningen också om preparatet uppfyller de villkor som i läkemedelslagen ställs på traditionella växtbaserade preparat eller om det är att betrakta som ett homeopatiskt preparat.

Ett preparat som klassificeras som läkemedel får inte automatiskt försäljningstillstånd eller blir registrerat. I samband med ansökan om försäljningstillstånd eller registrering utreds om preparatet uppfyller villkoren bl.a. i fråga om effekt och säkerhet.

Inte läkemedel = säkert livsmedel?

Om ett preparat enligt klassificeringsbeslutet inte är ett läkemedel kan det enligt läkemedelsverket saluföras som annat än som läkemedelspreparat. Läkemedelsverkets klassificering tar emellertid inte ställning till vilken (annan) produktgrupp preparatet hör till, liksom inte heller till om preparatet är säkert som livsmedel.

Vid bedömningen av hur säkra läkemedel är läggs vikt vid balansen mellan nytta och risk i den godkända indikationen. Läkemedelsverket svarar inte för övervakning av livsmedels säkerhet. Läkemedelsverkets klassificeringsbeslut fräntar med andra ord inte näringsidkaren ansvaret för att säkerställa att preparatet följer någon annan lag, exempel livsmedelslagen. Näringsidkaren ansvarar för att produkten är lämplig som livsmedel intagen i de doser som rekommenderas i bruksanvisningen, och att den är ofarlig för människans hälsa (6).

Preparat på den interna EU-marknaden

En klassificering krävs i regel då ett preparat importeras till landet. Ofta väcks frågan om varors fria rörlighet inom EU:s gränser. Denna princip tillämpas emellertid inte på läkemedel. Importen av läkemedel är begränsad (7, 8). Begränsningen av läkemedelsimport likväl som förfarandet med försäljningstillstånd för och registrering av läkemedel har ansetts vara nödvändiga skydd för folkhälsan.

Principen om fri rörlighet har i fråga om läkemedel beaktats i EU:s gemensamma förfaranden för försäljningstillstånd och registrering. De nationella läkemedelstillsynsmyndigheterna har i uppgift att bedöma och fatta beslut om vilka preparat som anses lyda under läkemedelslagen. Genom klassificeringsbedömningen försöker man inte hindra naturmedel från att komma ut på marknaden. I stället försöker man genom klassificeringen garantera att ett läkemedel – starkt eller svagt, naturbaserat eller syn-

tetiskt – innan det kommer ut i handeln garanterat är säkert att använda, och att det marknadsförs för godkända användningsändamål.

Definitionen på ett läkemedel i Finlands läkemedelslag bygger på EU:s direktiv som gäller i alla EU-länder. Läkemedelstillsynsmyndigheterna drar gränser mellan läkemedel och andra produkter också i de andra EU-länderna. Mera information om klassificering av produkter finns exempelvis på den webbplats Sveriges Läkemedelsverk upprätthåller (9) och i den guide Brittanniens Läkemedelsverk har publicerat, *“A guide to what is a medicinal product”* (10).

Samarbete mellan myndigheter i Finland

Livsmedelssäkerhetsverket (Evira) som övervakar livsmedel i Finland, tullen som övervakar importen och Läkemedelsverket samarbetar kring övervakningen av s.k. gränslinje produkter. Även de nordiska läkemedelstillsynsmyndigheterna och livsmedelstillsynsmyndigheterna utbyter information om klassificering och samarbetar utnyttjande gemensamma principer kring klassificeringen av gränslinje produkter.

Då det gäller övervakning av marknadsföringen av livsmedel kommer situationen att bli klarare genom den nya EU:s förordningen om närings- och hälsopåståenden. En gemensam praxis i fråga om marknadsföringen av livsmedel kommer inte att ändra på bedömningen om preparatet är medicinskt. Den kommer fortfarande att utföras av läkemedelstillsynsmyndigheterna.

Korrekt information till konsumenten

Konsumenten har ofta en bild av att naturmedel kan användas för att behandla sjukdomar på ett naturenligt och tryggt sätt. Registrerade växtbaserade preparat och växtbaserade preparat med försäljningstillstånd är trygga då de används för godkända medicinska användningsändamål. Syftet med kosttillskott är å sin sida att komplettera kosten och deras effekt kan vara näringsmässig eller fysiologisk (3, 6). Om syftet är att modifiera, korrigera eller återställa livsfunktioner (*physiological functions*) är effekten medicinsk.

Näringsidkaren har ansvar för försäljning och marknadsföring av produkten enligt den lagstiftning produkten lyder under. Professionella inom läkemedelsbranschen spelar en viktig roll i att förmedla riktig information om produkten och användningen av den till konsumenten. Exempelvis på apoteken kan man få pålitlig och sak-kunnig information om läkemedel och användningen av dem. Farmaceuter och provisorer känner genom sin utbildning till läkemedelslagstiftningen och utvecklingsarbetet kring läkemedlen. De har också kunskap om de risker som är förknippade med användning av läkemedlen. En viktig del av läkemedelsinformationen och kompetensen är att kunna särskilja läkemedel från livsmedel och kunna berätta för konsumenterna om skillnaden.

Referenser

- 1 Läkemedelslagen
- 2 Livsmedelslagen
- 3 Handels- och industriministeriets förordning om kosttillskott
- 4 Hälsopåståendeprojektet 2004, Livsmedelsverket, Livsmedelsverkets publikationer 1/2006, www.evira.fi
- 5 Regeringens proposition till riksdagen om ändring av läkemedelslagen, HE 108/2005, www.finlex.fi
- 6 Guide om kosttillskott för livsmedelsövervakare och aktörer i livsmedelsbranschen, Livsmedelsverket 2004, www.evira.fi
- 7 Statsrådets förordning om personlig import av läkemedelsprodukter till Finland 1088/2002.
- 8 Suominen R, Införsel till Finland av läkemedel för eget bruk. TABU 2004(12);4:30-31.
- 9 Svenska Läkemedelsverkets webbplats http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/Normal-Page____3447.aspx (18.5.2006)
- 10 Guidance note 8: A guide to what is a medicinal product, www.mhra.gov.uk (18.5.2006)

Mera information om klassificeringen finns på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.nam.fi/svenska/industri/klassificering/index.html>

Ansökan om klassificering

Man ansöker om klassificering genom en undertecknad, skriftlig anhållan om klassificering.

Av klassificeringsanhållan och dess bilagor ska följande framgå:

- preparatets namn
- preparatets form (t.ex. tablett, droppar)
- fullständig sammansättning (alla ämnen preparatet innehåller, även mängder per doseringsenhet, t.ex. mg/tab., mg/ml)
- förpackningsstorlek
- föreslaget användningsändamål
- dosering (för vuxna och barn plus eventuella åldersbegränsningar)
- märkning av försäljningsemballage
- eventuellt klassificeringsbeslut eller utlåtande från en läkemedelsmyndighet i ett annat EU-land

Till klassificeringsansökan bifogas vidare kopior av texterna på förpackningen samt av det material som används i marknadsföringen av preparatet.

I klassificeringsansökan ska kompletta kontaktuppgifter om den sökande ingå för eventuella frågor om nödvändig tilläggsinformation.

Klassificeringsansökan sänds till Läkemedelsverkets registratur:

Läkemedelsverket
Registraturen
PB 55
FI-00301 Helsingfors

Ett klassificeringsbeslut kostar 85 euro (SHM:s beslut 870/2005). Behandlingen av ett ärende räcker vanligen minst 1–2 månader.

Dentala legeringar och allergi

Dentala legeringar kan förorsaka allergiska symtom, men det är svårt att fastställa kausalsammanhanget. För en kliniker är det viktigt att känna igen förändringar i slemhinnan och övriga allergiska symtom.

När tandläkare misstänker, att patienten har fått symtom av dental legering i munnen, bör han eller hon på alla vis säkra diagnosen innan han eller hon överväger att avlägsna en misstänkt legering till ex. i en brokonstruktion. Detta är alltid förknippat med kostnader som bör kunna motiveras för patienten. Vad händer om symtomen fortsätter efter det att en misstänkt legering avlägsnas? Tandläkaren bär ju ansvaret för vården och kan inte överföra det på patienten trots att patienten är "med på noterna". Det finns riktgivande test för att fastställa allergier, men de är ej helt tillförlitliga. Vem skall då fatta beslutet och vem står för kostnaderna? Situationen är förstås enklare när det gäller löstagbar protetik. Den löstagbara protetiken kan vara sammansatt av ett flertal material också så att en rehabiliteringsplan kan vara problematisk efter det att symtomen eventuellt minskat eller försvunnit helt. Implantat ger en viss möjlighet att eliminera misstänkta material men är en dyr och tekniskt komplicerad operation. Varje tandläkare kommer under sin verksamhet att stöta på denna problematik med misstänkt allergi och bör kunna orientera sig i den.

Mekanismer

Korrosionsprodukter, som frigörs från metallegeringar i munnen, kan vara en

orsak till olika reaktioner på slemhinnorna i munnen. Korrosion i munhålan är beroende bl. a. av salivens pH-värden, organiska syror och enzymer, som bildas av bakterier eller härstammar från födan. Ju ädlare metallen är desto mindre påverkas den av pH-värdet. En bidragande orsak till korrosion är slitage, som bryter ned det passiva oxidskiktet på legeringens yta. Genom korrosion frigörs olika komponenter i legeringen. I princip frigörs i viss mån alla komponenter i legeringar inklusive guld. Silver kan i en oral miljö inte anses vara en ädel metall. Silver och tenn blir relativt går i lösning relativt lätt vid sjunkande pH-värden (1). Av detta kan man dra slutsatsen att alla dentala legeringar innehåller potentiella allergener. Legeringarnas sammansättning är av stor betydelse eftersom de olika faserna kan motverka att vissa element i legeringen går i lösning. Detta gäller bl. a. palladiumlegeringar, som uppvisar stor variation i sin allergiserande potential. En tumregel är att använda legeringar med möjligast låg korrosionstendens dvs. så ädel som möjlig. Trots allt kan man inte teoretisk i förväg bedöma en legerings potentiella allergiserande effekt. Detta konstateras ofta in vivo.

Det är viktigt att skilja mellan allergi och celltoxisk effekt. Dessa två begrepp blandas lätt ihop. De kliniska symtomen kan vara mycket liknande.

En celltoxisk verkan kan bestämmas *in vitro* genom att utsätta fibroblaster för olika metallioner. Celltoxiska reaktioner framkallas av bl. a. följande metallioner: Ag^+ , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Pd^{2+} och Co^{2+} för att nämna några. Guld uppvisar också en viss celltoxisk effekt (2). Koppar har en hög celltoxisk potential. Dessa metallioner åsamkar också förändringar i cellefunktioner i subtoxiska doser. Därtill kommer att dessa metallioners salter också förorsaka förändringar i cellerna. Cellförändringar kan uppträda såväl i cellerna i slemhinnorna som också i benceller. Det finns ingen direkt korrelation mellan celltoxisk effekt och metallens ädelhet i sig. Legeringens ytstruktur kan ha en viss betydelse dvs. en polerad yta ger en mindre celltoxisk effekt än en opolerad yta. Fasfördelning i legeringen kan ha en effekt också men uppgifterna om dessa är motstridiga. Den kliniska bilden kan bli förvriden då man både har en celltoxisk effekt och en allergisk reaktion (3, 4).

Metallallergi

Metallioner i legeringar kan ibland åsamka en systemisk allergisk reaktion, men vanligare är en lokal reaktion. En systemisk reaktion kan vara betydligt svårare att koppla ihop med en dental legering. Lokala allergiska reaktioner är huvudsakligen av fördröjd reaktion.

Lokala reaktioner är lättare att upptäcka men blandas ofta ihop med inflammatoriska symtom. Den mest kända och också den mest allergiserande metallen är nickel. Övriga potentiella allergener är kobolt, silver, koppar, palladium, guld och platina. Palladium är en potentiell allergen, som misstänks ha en korsallergi med nickel. Övriga komponenter i dentala legeringar kan vara krom, molybden, beryllium, gallium, rodium och iridium, som alla kan orsaka allergiska reaktioner. Det finns misstankar att även korsallergi mellan nickel och kobolt kan förekomma. I undersökningar finns ett samband i 30–60 % av fallen. Då en nickelallergi är känd borde man undvika att använda palladiumlegeringar (5). Sensibilisering för titan har misstänkts i vissa få fall. Positiva epikutana testresultat som gäller titan har konstaterats (6), men andra forskare har inte funnit reaktioner mot titan in vitro (7). I höftledsimplantat har reaktioner mot nickel kunnat spåras som härrör sig från bearbetning av implantaten och möjliga cellförändringar tyder på en celltoxiska reaktioner. Detta gäller inte rent titan (8). Metoder att bedöma en allergisk potential hos en legering eller någon av dess komponenter begränsar sig till lymfocyttest, blodprov för att konstatera förhöjt IgE, epikutan- och Prick-tester. Hudtester är inte helt tillförlitliga. Symtom på slemhinnor korrelerar inte alltid med positiva tester på huden och tvärtom. För kliniken är det viktigt att känna till det breda spektrum av symtom, som kan relateras till allergier och möjlig sensibilisering. De viktigaste symtomen utan att sätta dem i prioritets- eller frekvensklasser är följande: lichenoida förändringar på slemhinnan, metallsmak i munnen, parestesier, sveda, överkänslighet i munnen slemhinnor, erytem, svullnad, minskad respektive ökad salivavsöndring, cheilit, glossit, klåda, gingivit, halsbränna, heshet och käkledsbesvär (9).

Nickel

Nickel används inte som regel i dentala legeringar för protetiska arbeten, men kan finnas i äldre konstruktioner. Nickel kan finnas i basmetaller i metallskelett i löstagbar protetik upp till 14 %. Enligt standarden ISO

16744 är gränsen för nickel i en ädelmetalllegering 0,1 %. Om mängden överskrider detta bör det finnas en varning om detta. Nickel är som konstaterat en mycket potentiell allergen och sensibilisation bland befolkningen kan vara upp till 30 %. Nickelallergi är vanligare bland kvinnor, som kan förklaras med att intresset att bära smycken är vanligare hos dem. I ortodontiska apparaturer används nickel-titanium legeringar i hög grad. I en studie kunde konstateras att tråd av nickel-titanium inte sensibiliserade unga patienter vid ortodontisk behandling men ifall någon form av piercing hade gjort innan var sensibilisering stor (35%, 10). Det finns rapporter om lindriga allergiska symtom i samband med användning av nickel i ortodontiska apparater, som försvinner efter avslutad behandling. Då det finns nickelfria alternativ så är detta inte något större problem men en noggrann anamnes är alltid viktig (11, 12, 13, 14).

Palladium

Palladiumlegeringar användes i högre grad än nu på 90-talet då priset på palladium var klart lägre än guld. I Tyskland gjordes olika studier om möjliga biverkningar och allergiska reaktioner. Resultaten var oroväckande när klagomål från 2 200 patienter kunde registreras. Uppgifterna var dock motstridiga. Kontaktdermatit och lichenoida förändringar på slemhinnor har konstaterats (15, 16). I mer systematiska undersökningar kunde man dock inte konstatera någon förhöjd risk i samband med palladium. Incidensen var bara c. 0,3 % hos patienter med broar gjorda med palladiumlegeringar. Den allergiserande effekten är mycket beroende på legeringens sammansättning, som påverkar mängden palladium som kan frisättas i den orala miljön (9).

Guld

Sensibilisering för guld är rätt vanlig då smycken tillverkas av guld. Sensibilisering för guld har också samband med guldlegeringar som finns i protetiska konstruktioner. Guldlegeringar är så brukliga att en kliniker sällan låter göra en sensibiliseringstest innan t. ex. en guldbro tillverkas. En guldlegerings potential som allergen är större ju mer

uppblandad den är med andra metaller dvs. med sjunkande guldhalt. Guldlegeringar som är i kontakt med slemhinnan kan åsamka en förhöjd sensibilisering trots att symtom i munnen ofta uteblir trots att man kan fastställa sensibilisering med hjälp av epikutantester. Ett byte av legering kan ifrågasättas i sådana fall. Om starka symtom skulle uppträda blir det en svår frågeställning angående ansvar för vården. Ett fall av guldallergi är beskrivet, som är relaterad till en 11-enheters bro med akrylfasader. Patienten led av cheilit i mungiporna, muntorka och perioral dermatit samt muskelsmärter och käkledsbesvär. Symtomen kom kort efter den protetiska behandlingen var fullbordad. I epikutantest kunde en guldallergi fastställas. Lichenoida förändringar i munnens slemhinnor uppstod också i ett senare skede. Guldbro ersattes med en bro av titan med keramiska fasader och symtomen försvann. Det tog upp till sju år innan patienten blev kvitt symtomen (17). Ur patientens synvinkel är detta mycket ansträngande både psykiskt och fysiskt. En kliniker bör därför vara på alerten och kunna känna igen symptomen och remittera patienten så att ett onödigt lidande kan undvikas.

Symtom som har konstaterats i samband med guldallergi är följande: stomatit, lichenoida förändringar, burning mouth syndrom (BMS), cheilit och erytem och även ibland ulcerationer. Ofta förekommer flere symtom samtidigt. En noggrann anamnes samt epikutantest bör göras innan ett beslut om eliminering av guld i tänderna bör göras. Guldstift i tänder behöver inte avlägsnas och detta bör undvikas också på grund av risk för fraktur. Ett positivt resultat i en epikutantest utan symtom i munnen ger ingen anledning till åtgärder (18, 19).

Kvicksilver

Wohrl et al. (20) testade 2 776 personer och konstaterade att 1,3 % visade positivt resultat i epikutantest för metalliskt kvicksilver och 11,8 % för tiomersal, som innehåller kvicksilver. Tiomersal används som konserveringsmedel i vaccin. Sensibilisering för kvicksilver är relativt låg jämfört med t. ex. nickel som i denna studie var 20,9 %. Det finns många rapporter

om samband mella oral lichen planus och amalgamfyllningar. Patienter med manifesterade symtom av lichen planus uppvisar ofta allergiska reaktioner mot kvicksilver och guld (21, 19). Av patienter som hade symtom av lichen planus fann man att 78,9 % uppvisade positiva resultat i epikutantest för kvicksilver (22). Symtomen försvann hos patienter där amalgamfyllningar ersattes med kompositer i synnerhet hos patienter som har positivt resultat i epikutantester gällande kvicksilver om inte patienten hade hudsymtom (23). Kvicksilverallergi är sällsynt men speciellt i samband med lichen planus viktig att klarställa (24). Tenn och silver samt koppar som finns i amalgam är som konstaterats lätt mobiliserade metaller i den orala miljön (25).

Differentialdiagnos

Symtom på slemhinnor och närliggande mjukdelar är inte nödvändigtvis tecken på allergi. Sveda på slemhinnorna (BMS) kan vara åstamkat av *Candida albicans*. I många fall av BMS är epikutantester negativa. I vissa fall kan en järnbrist eller folsybrist påvisas. Rodnad på slemhinnorna kan bero på tillsatsämnen i födan (bensoesyra) och vissa kryddor (kanel). Svullnad på läppar och cheilit kan bero på ämnen i tandpastor (eugenol, mint). Tandtråd kan innehålla kolofonium, som är en känd allergen. Övriga ämnen som akrylater kan naturligtvis ge upphov till olika reaktioner men behandlas ej här. I princip är alla kemiska ämnen som används i tandvården intraoralt potentiella allergener (26). Bakterier i munfloran har olika tendens att fästa sig på legeringar. Dessa kan i sin tur ge upphov till inflammatoriska reaktioner på de slemhinnor, som de kommer i kontakt med. Legeringens ytstruktur och ytenenergi kan ge upphov till ökad anlagring av bakterier. Detta kan i de flesta fall behandlas genom en förbättrad hygien i munnen (3).

Sammanfattning

Förändringar på slemhinnor i munhålan och på närliggande mjukvävnader är problematiskt för såväl patienten som för den behandlande tandläkaren. En ingående anamnes med ingående frågor om vanor och födoämnen bör

göras. Då en allergi misstänks bör tandläkaren konsultera andra specialister inom medicinen för att klarlägga orsakerna och inleda undersökningar på misstänkta ämnen. Vårdbeslut bör alltid vara välmotiverade och snabba slutsatser bör undvikas. Det är sällan frågan om enkla orsakrelationer. Felbeslut leder till kostnader för patienten som eventuellt inte är till någon nytta. Det är motiverat att ändå försöka lindra patientens symtom och inte negligera problemet, som ur subjektiv synvinkel kan vara betydande. Symtomen på allergier kan variera och eventuellt inte alls relateras till allergi till att börja med. Allergier och biverkningar på dentala material är alltid en utmaning för tandläkaren och ställer yrkeskunskande på prov.

Litteratur

- Lappalainen R, Yli-Urpo A. Release of elements from some gold alloys and amalgams in corrosion. *Scand J Dent Res*. 1987 Aug;95(4):364-8.
- Witt JD, Swann M. Metal wear and tissue response in failed titanium alloy total hip replacements. *J Bone Joint Surg Br*. 1991 Jul;73(4):559-63.
- Schmalz G, Grahmmer P. Biological interactions of dental cast alloys with oral tissues. *Dent Mater*. 2002 Jul;18(5):396-406.
- al-Hiyasata AS, Bashabsheh OM, Darmani H. Elements released from dental casting alloys and their cytotoxic effects. *Int J Prosthodont*. 2002 Sep-Oct;15(5):473-8.
- Hindsen M, Spire A, Bruze M. Cross-reactivity between nickel and palladium demonstrated by systemic administration of nickel. *Contact Dermatitis*. 2005 Jul;53(1):2-8.
- Lalor PA, Revell PA, Gray AB, Wright S, Railton GT, Freeman MA. Sensitivity to titanium. A cause of implant failure? *J Bone Joint Surg Br*. 1991 Jan;73(1):25-8.
- Duchna HW, Nowack U, Merget R, Muhr G, Schultze-Werninghaus G. Prospective study of the significance of contact sensitization caused by metal implants. *Zentralbl Chir*. 1998;123(11):1271-6.
- Schuh A, Thomas P, Kachler W, Goske J, Wagner L, Holzwarth U, Forst R. Allergic potential of titanium implants. *Orthopäde*. 2005 Apr;34(4):327-8, 330-3.
- Geurtsen W. Biocompatibility of dental casting alloys. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13(1):71-84.
- Kerosuo H, Kullaa A, Kerosuo E, Kanerva L, Hensten-Petersen A. Nickel allergy in adolescents in relation to orthodontic treatment and piercing of ears. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1996 Feb;109(2):148-54.
- Janson GR, Dainesi EA, Consolaro A, Woodside DG, de Freitas MR. Nickel hypersensitivity reaction before, during, and after orthodontic therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1998 Jun;113(6):655-60.
- Kusy RP. Clinical response to allergies in patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2004 May;125(5):544-7.
- Rahilly G, Price N. Nickel allergy and orthodontics. *J Orthod*. 2003 Jun;30(2):171-4.
- Setcos JC, Babaei-Mahani A, Silvio LD, Mjor IA, Wilson NH. The safety of nickel containing dental alloys. *Dent Mater*. 2006 Jan 4; [Epub ahead of print]
- Aberer W, Holub H, Strohal R, Slavicek R. Palladium in dental alloys—the dermatologists' responsibility to warn? *Contact Dermatitis*. 1993 Mar;28(3):163-5.
- Wataha JC, Craig RG, Hanks CT. Element release and cytotoxicity of Pd-Cu binary alloys. *Int J Prosthodont*. 1995 May-Jun;8(3):228-32.
- Tvinnereim HM, Lundikvam BF, Morken T, Berge ME, Bjorkman L. Allergic contact reactions to dental gold. *Contact Dermatitis*. 2003 May;48(5):288-9. No abstract available.
- Möller H. Dental gold alloys and contact allergy. *Contact Dermatitis*. 2002 Aug;47(2):63-6.
- Athavale PN, Shum KW, Yeoman CM, Gawkrödger DJ. Oral lichenoid lesions and contact allergy to dental mercury and gold. *Contact Dermatitis*. 2003 Nov;49(5):264-5.
- Wohl S, Hemmer W, Focke M, Gotz M, Jarisch R. Patch testing in children, adults, and the elderly: influence of age and sex on sensitization patterns. *Pediatr Dermatol*. 2003 Mar-Apr;20(2):119-23.
- Scalf LA, Fowler JF Jr, Morgan KW, Loo-ney SW. Dental metal allergy in patients with oral, cutaneous, and genital lichenoid reactions. *Am J Contact Dermat*. 2001 Sep;12(3):146-50.
- Koch P, Bahmer FA. Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: a clinical, allergological, and histologic study. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Sep;41(3 Pt 1):422-30.
- Laeijendecker R, Dekker SK, Burger PM, Mulder PG, Van Joost T, Neumann MH. Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations. *Arch Dermatol*. 2004 Dec;140(12):1434-8.
- Wong L, Freeman S. Oral lichenoid lesions (OLL) and mercury in amalgam fillings. *Contact Dermatitis*. 2003 Feb;48(2):74-9.
- Issa Y, Bruntoen PA, Glenney AM, Duxbury AJ. Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004 Nov;98(5):553-65.
- Gawkrödger DJ. Investigation of reactions to dental materials. *Br J Dermatol*. 2005 Sep;153(3):479-85.

Utvärdering av veterinärmedicinska läkemedels miljörisker

Läkemedel som används för behandling av djur kan liksom andra kemikalier förorsaka miljöskador. Det antiinflammatoriska analgetikumet diklofenak har till exempel, givet till kor, dödat gamar i Indien och Pakistan (1). Antiparasitära medel i avermektinklassen har inverkat skadligt på dyggnedbrytande organismer (2). I Tyskland har man hittat rester av veterinärmedicinska läkemedel i grundvattnet (3). I Britannien har analyser av ytvattnet påvisat halter av veterinärmedicinska läkemedel som används för behandling av får och som är skadliga för ryggradslösa djur och fiskar (4).

Läkemedelssubstanser hittas i vatten- drag, men oftast i mycket låga halter. Dessa mängder ger enligt dagens kunskap sannolikt inte upphov till akuta risker, men om deras långtida verkan på olika organismer vet man mycket lite.

Utvärdering av veterinärmedicinska läkemedels miljörisker

Växtskyddsmedlens och andra lantbrukskemikaliers effekt på miljön har utvärderats i mer än 20 år. Sedan 1992 har man till ansökan om försäljningstillstånd för veterinärmedicinska läkemedel också fogat en utredning över läkemedelspreparatets miljökonsekvenser (5). Från och med ingången av 2000 har det krävts en utvärdering av miljöriskerna i ansökningar om förnyande av nationella försäljningstillstånd. Kravet gäller också veterinärmedicinska vaccin och andra immunologiska djurläkemedel. Enligt direktivet 2004/28/EG är utvärderingen av miljörisker av central betydelse då man bedömer förhållandet mellan ett veterinärmedicinskt läkemedels nytta och risker. Vid utvärderingen av ansökan om försäljningstillstånd för ett veterinärmedicinskt läkemedel ber Läkemedelsverket vid behov Finlands Miljö-

central (SYKE) om ett utlåtande om utvärderingsrapportens miljöutredning.

Utvärderingen av veterinärmedicinska läkemedels miljörisker har internationellt förenhetligats genom gemensamma föreskrifter för EU, USA och Japan (6, 7). Europeiska läkemedelsmyndighetens miljöarbetsgrupp har vidare utarbetat tillämpningsanvisningar som mer detaljerat tar upp principerna och praxisen kring riskutvärderingen (8). Nedan presenteras kort principerna i dessa anvisningar.

Utvärderingen av miljörisker delas in i två faser. I den första fasen särskiljs genom en preliminär riskutvärdering de läkemedelspreparat som sannolikt inte har skadliga effekter på miljön och som inte kräver vidare undersökningar. Den sökande bör bedöma den exponering för miljön som läkemedelspreparatet ger upphov till. I utvärderingen beaktas vilka arter läkemedelspreparatet används för samt hur det används och administreras.

Vidare undersökningar behövs inte för följande ämnen:

- naturliga ämnen såsom vitaminer, mineraler (utom tungmetaller), aminosyror
- läkemedel avsedda för behandling av sällskapsdjur (ej hästar)

- läkemedel avsedda för individuell behandling
- ämnen vars halt i jordmånen (PECsoil-värde det vill säga *predicted environmental concentration*) är lägre än 100 mikrog/kg.

Om den uppskattade halten av en läkemedelssubstans i jordmånen överskrider 100 mikrog/kg krävs också en utvärdering enligt fas II. Då utreds bland annat till vilka delar av miljön ämnet och/eller dess metaboliter sprids (jordmån, ytvatten, grundvatten). Därefter jämförs den uppskattade halten i miljön (PEC) med en uppskattad effektlös halt i miljön (*Predicted No Effect Concentration, PNEC*) som erhållits genom undersökningar av effekten på organismer. Om PEC-värdet är lägre än PNEC-värdet anses miljön inte utsättas för risk. Om risknivån överskrider måste vidare undersökningar genomföras med läkemedelssubstansen. I fas II kan den sökande föreslå en riskhanteringsstrategi som minskar den miljöexponering preparatet förorsakar. Då behövs inte flera undersökningar. Om den sökande inte kan visa att exponeringen är låg måste de verkliga miljöeffekterna utvärderas.

Miljöriskerna hos läkemedel för fiskar och antiparasitära läkemedel för husdjur utvärderas alltid enligt fas II.

Erfarenheter av utvärderingen av veterinärmedicinska läkemedels miljörisker

Det är inte alltid enkelt att sluta sig till vilka undersökningar som krävs för olika läkemedel och i utvärderingens olika faser. Särskilt för beräkningen av PEC-värden finns det ett behov av mera anvisningar. Tillämpningsanvisningarna som för tillfället har nått kommentarskedet ger gemensamma spelregler både för dem som ansöker om försäljningstillstånd och för tillsynsmyndigheterna.

Läkemedelspreparat som beviljats försäljningstillstånd enligt det centraliserade förfarandet kan vara problematiska med tanke på utvärderingen av miljörisker och eventuella riskhanteringsstrategier. Att använda ett och samma PEC-värde över hela Europa ger till exempel inte nödvändigtvis rätt bild av halterna av ett läkemedel i ett enskilt land som Finland. Miljöförhållandena är olika i Nordeuropa och Sydeuropa. En läkemedelssubstans som snabbt nedbryts i ett varmt klimat kan vara mycket persistent i Nordens förhållanden. Även ekotoxiciteten kan vara betydligt högre i norr.

Finland är utöver Britannien det enda EU-landet där man ända sedan ingången av år 2000 har bett om miljöriskutredningar vid förnyandet av veterinärmedicinska ansökningar. De övriga medlemsländerna håller först nu på att aktivera sig. Till exempel Tyskland rekryterar nya miljöriskutvärderare. Det är positivt att Läkemedelsverket utnyttjar miljömyndigheternas sakkunskap vid utvärderingen av miljörisker, då miljöriskerna i många länder utvärderas av veterinärer. Det vore önskvärt att också läkemedelsindustrin skulle använda miljösektorns experter i sina egna utvärderingar.

Hantering av miljörisker

Anvisningarna för utvärdering av miljörisker tar inte ställning till riskhantering. En bra riskhantering bygger på en grundlig utvärdering. Vidare måste riskhanteringen vara förnuftigt genomförbar. Idag används på veterinärmedicinska läkemedels försäljningsförpackningar bland annat följande texter *“Djuren bör hållas inomhus under läkemedelsbehandlingen och i minst XX dagar efter behandlingens slut”*; *“Läkemedlet nedbryts mycket långsamt i marken. Spillning från de behandlade djuren måste komposteras i minst XX månader innan den sprids på åkrar”*. Motsvarande varningar används också i åtminstone Tyskland och Britannien.

Enligt den nya lagen kan en allvarlig miljörisk leda till att ett veterinärmedicinskt läkemedel nekas försäljningstillstånd.

Framtiden

Betydelsen av utvärderingen av veterinärmedicinska läkemedels miljörisker växer. Äntligen har enhetliga anvisningar utarbetats för utvärderingen, så att det finns klarare spelregler för de sökandes och myndigheternas verksamhet. För tillfället kommenteras de veterinärmedicinska läkemedlens miljörisker bara av några medlemsländer. Det kommer att krävas en hel del arbete för att utbilda alla medlemsländers experter för utvärderingen av miljörisker. Medlemsländerna läkemedelsmyndigheter borde antingen arbeta tillsammans med de lokala miljömyndigheterna eller själv anställa sakkunniga i miljöbranschen.

Litteratur

- (1) Oaks, J.L., Gilbert, M., Virani, M.Z., Watson, R.T., Meteyer, C.U., Rideout, B.A., Shivaprasad, H.L., Ahmed, S., Chaudhry, M.J., Arshad, M., Mahmood, S., Ali, Khan, A.A.A. 2004. Diclofenac residues as a cause of population decline of white-backed vultures in Pakistan. *Nature*, 427: 630-635.
- (2) Lumaret, J.-P. 2003. Invertebrate risks due to use of some veterinary drugs in cattle. In ENVIPHARMA: European Conference on Human & Veterinary Pharmaceuticals in the Environment.
- (3) Hamscher, G., Pawelzick, H.T., Hoper, H., Nau, H. 2005. Different behavior of tetracyclines and sulfonamides in sandy soils after repeated fertilization with liquid manure. *Environ.Toxicol.Chem.* 2005 24(4):861-868.
- (4) Crane, M. 2005. Exposure of the environment to veterinary and human medicinal products. Oral presentation in the EMEA Conference: Pharmaceuticals in the environment.
- (5) Europeiska unionens råds direktiv 81/851/EEG och dess ändringar (kodifierade i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82)
- (6) VICH-GL6: Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products - Phase I (CVMP/VICH/592/98-FINAL)
- (7) VICH-GL38: Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products - Phase II (CVMP/VICH/790/03-FINAL)
- (8) Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products. In support of the VICH Guidelines GL6 and GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005 - CONSULTATION).

Webblankett för anmälan om biverkning av läkemedel för djur

Anmälningarna om misstänkta biverkningar av veterinärmedicinska läkemedel har ökat kraftigt på några år. Veterinärernas aktivitet är oersättlig i arbetet att följa med läkemedelssäkerheten. Genom veterinärerna får man information i realtid bl.a. om problem med specifika partier, om frekvensen på biverkningarna och om karenstidsproblem.

Hittills har man kunnat lämna in anmälningar på pappersblankett. För att det ska gå smidigare att anmäla har Läkemedelsverket gjort en elektronisk blankett för veterinärer på vilken de kan anmäla biverkningar. Blanketten har testats av åtta veterinärer under vårvintern och utifrån deras kommentarer har en hel del förbättringar gjorts. Vi tackar pilotanvändarna för deras fina arbete.

Pilotanvändarnas erfarenheter av blanketten är positiva. Genom den nya blanketten går det lättare och snabbare att lämna in en anmälan. Av de åtta testanvändarna bedömde fyra att deras anmälningsaktivitet kommer att öka genom möjligheten till elektronisk anmälan.

Läkemedelsverkets förhoppning är att antalet anmälningar ska öka så att en större andel av de allvarliga biverkningarna blev anmälda. Vi hoppas också på fler anmälningar om biverkningar på produktionsdjur. För närvarande lämnar de aktivaste veterinärerna in omkring sex biverkningsanmälningar per år.

Den elektroniska blanketten finns vid det här laget tillgänglig för alla veterinärer och läkare och all apotekspersonal. Veterinärerna på Läkemedels-

verket vill påminna om att läkare ska anmäla om fall där biverkning hos människa misstänks vara orsakad av ett veterinärmedicinskt läkemedel. Anmälan görs på denna blankett.

Tillgång till blanketten får du över FimNet-nätet. Logga in med egna FimNet-koder antingen via Läkemedelsverkets webbplats (www.nam.fi/ Eläinlääkkeet/Eläinlääkkeiden haittavaikutukset), eller direkt via adress <http://hava.nam.fi/vethava/>. Om du har glömt dina användarkoder får du hjälp via FimNets webbplats: www.fimnet.fi. Om du inte är medlem i Veterinärförbundet får du egna användarkoder via Läkemedelsverket om du sänder oss e-post om ärendet på adress vethava@nam.fi

Tita-Maria Muhonen

Evira svarar i fortsättningen på frågor om läkemedelsbehandling av djur

Inom Jord- och skogsbruksministeriets förvaltningsområde har ett nytt ämbetsverk grundats: Livsmedelssäkerhetsverket (Evira), som inledde sin verksamhet 1.5.2006. Samtidigt överfördes också de verkställighetsuppgifter som livsmedels- och hälsoavdelningen vid JSM har handhaft till Evira. I fråga om läkemedel fortsätter ministeriet att sköta beredningen av lagstiftningen kring främmande ämnen i livsmedel från djur och läkemedelsbehandling av djur. Ministeriet svarar också fortsättningsvis för strategiska riktlinjer samt internationellt inflytande.

Evira svarar bl.a. för verkställighetsåtgärder i frågor som gäller läkemedelsbehandling av djur, utövandet av veterinäryrket och övervakningen av djursjukdomar samt djurens välmående. Det betyder att det i fortsättningen är Evira och inte ministeriet som står för rådgivning, anvisningar och tolkningar då det gäller användning, ordination och överlåtelse av läkemedel för djur. Inom Evira handhas dessa uppgifter av två personer vid enheten för djurs hälsa och välmående, vilka sköter ärenden kring läkemedelsbehandling av djur. Förteckningar över preparat och läkemedelssubstanser godkända för användning på djur kommer framöver att finnas på Eviras webbplats.

Livsmedelsverket, Forskningsanstalten för veterinärmedicin och livsmedel (EELA) och Kontrollcentralen för växtproduktion (KTTK) har alla lagts ner och det nya verket har tagit över deras tidigare uppgifter och därutöver också de verkställighetsuppgifter som Jord- och skogsbruksministeriets avdelning för livsmedel och hälsa tidigare svarat för. Det nya verket har omkring 750 anställda. Huvudkontoret som blir klart i början av juni ligger på Viks campusområde. Utöver det har verket regionala kontor och verksamhetsställen på nio olika orter och köttkontrollpersonal på slakterier över hela landet. Beslutet att förena verkens uppgifter är en följd av EU-kommissionens och JSM:s interna omorganisation, där man har förenat övervakningen av livsmedelsproduktionskedjan i en enda organisatorisk helhet, enligt principen "från jord till bord". Motsvarande förändringar har gjorts i centralförvaltningen också i andra EU-länder.

Evira har i uppgift att trygga livsmedelssäkerheten, främja djurs hälsa och välmående samt sörja för växtsundhet och för säkerhet och kvalitet inom jordbrukets produktionsinsatser. För att uppnå dessa mål styr och utvecklar verket sitt verksamhetsområde och övervakningen av detta, sköter själv övervakning och bedriver dessutom forskning och riskutvärdering som främjar den egna branschen. Utöver detta fungerar verket som referenslaboratorium inom olika sektorer.

Telefonnummer till de personer som handhar ärenden kring läkemedelsbehandling är 020 77 24224 och 020 77 24227

Övriga kontaktuppgifter för Evira:

Livsmedelssäkerhetsverket, Mustialagatan 3, 00790 Helsingfors

Tel: 020 77 2003 (växel)

Fax: 020 77 24350 (registraturen)

e-post: fornamn.efternamn@evira.fi

www.evira.fi

Leena Räsänen, MMM

Översättning Mats Forsskåhl